

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 82105566.2

51 Int. Cl.³: **C 07 D 239/55**

22 Anmeldetag: 24.06.82

30 Priorität: 23.07.81 DE 3130455

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
09.02.83 Patentblatt 83/6

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT**
Patentabteilung Postfach 1209
D-5210 Troisdorf, Bez. Köln(DE)

72 Erfinder: **Peeters, Hermann, Dr.**
Porzer Strasse 1
D-5216 Niederkassel(DE)

64 **Verfahren zur Herstellung von 2,4-Dihydroxypyrimidin (Uracil).**

67 2,4-Dihydroxypyrimidin (Uracil) wird aus Alkaliformyl-essigsäureester durch Umsetzung mit Thioharnstoff, Erhitzen mit Chloressigsäure und Erhitzen mit Säuren hergestellt.

EP 0 071 018 A1

1

Troisdorf, den 22. Juli 1981

OZ: 81040 (4041)

DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT

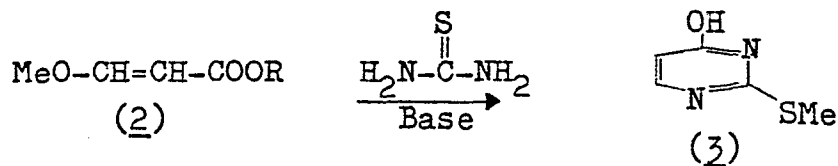
5

Troisdorf, Bez. Köln

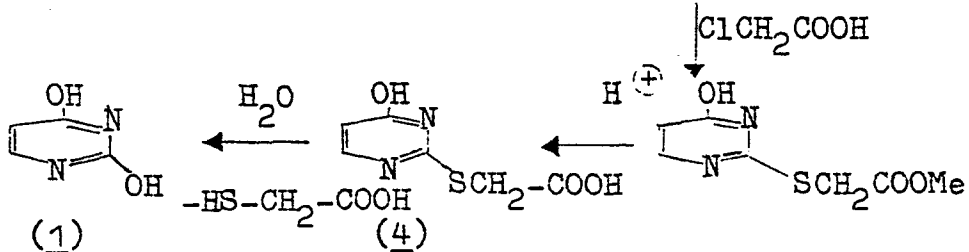
Verfahren zur Herstellung von 2,4-Dihydroxypyrimidin
(Uracil)

10 Die Erfindung betrifft die Herstellung von 2,4-Dihydroxypyrimidin (Uracil) aus Alkaliformylacrylatester in einer 4-Stufensynthese ohne Isolierung von Zwischenprodukten nach dem Reaktionsschema:

15



20



25

- 1 Uracil ist ein Produkt mit großer Anwendungsbreite als Industriechemikalie, in der Biomedizin oder als Agrochemikalie (Ind.Chem.Prod.Res.Dev. Vol.17, No. 4 (1978)).
2-Carboxymethylthio-4-hydroxy-pyrimidin ist ein chemisches Zwischenprodukt, das in Uracil überführt werden kann oder als Ausgangsprodukt für verschiedene pharmazeutisch wirksame Pyrimidinderivate dienen kann.

Uracil kann auf verschiedene Weise hergestellt werden.
10 Durch Umsetzung von Äpfelsäure mit Harnstoff in Gegenwart von 115 % Oleum (J.Amer.Chem.Soc. 48 (1926) 2379) werden geringe Ausbeuten (~ 55 %) erhalten. Große Mengen verdünnter Schwefelsäure fallen an und sind nachteilig.

15 Die Darstellung von Uracil durch Erhitzen von 2-Carboxymethylthio-4-hydroxypyrimidin mit Wasser, ebenso durch Umsetzung von 2-Mercapto-4-hydroxypyrimidin mit Chloroessigsäure (Am.Chem.J. 40 (1908) 547) ist bereits beschrieben.

20 2-Carboxymethylthio-4-hydroxypyrimidin kann durch Umsetzung von 2-Mercapto-4-hydroxypyrimidin in wässrig alkalischem Medium mit Chloressigsäure und anschließendes Ansäuern in 70 % Ausbeute erhalten werden (C.A. 52
25 (1958) 18702 h).

Die Synthese von Uracil und Carboxymethylthiopyrimidin ist nur ausgehend von reinem 2-Mercapto-4-hydroxy-pyrimidin beschrieben.

30 Es bestand daher die Aufgabe, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von Uracil und von 2-Carboxymethylthiopyrimidin zu finden, das ausgehend von Alkaliformyl-essigsäurealkylester ohne Isolierung von Zwischenstufen
35 direkt zum Endprodukt führt, was einen erheblichen ver-

1 fahrenheitstechnischen Vorteil darstellt.

Es wurde gefunden, daß die gestellte Aufgabe einfach und elegant mit überraschend hoher Ausbeute verfahrensgemäß
5 gelöst werden kann. Überraschend behindern die Nebenprodukte nicht die Reaktionen und erfordern nicht die Isolierung von Zwischenstufen.

Demgemäß wird Alkaliformylessigsäurealkylester mit Thioharnstoff zunächst zum Alkalisalz des 4-Mercapto-4-hydroxypyrimidins, beispielsweise nach der US-PS 3 718 649,
10 und dieses direkt mit Chloressigsäure weiter umgesetzt.

Hierzu kann beispielsweise einer wäßrigen Lösung aus
15 Alkalihydroxid und Thioharnstoff ein Alkaliformylessigsäurealkylester als Feststoff oder gelöst wasserhaltigen polaren Lösungsmitteln, bevorzugt in Wasser bei Temperaturen von etwa 10 bis 25°C zudosiert und im Temperaturbereich von 20 bis 180°C in etwa 1 bis 2 Stunden zur
20 Reaktion gebracht werden. Die Menge an Alkalihydroxid sollte 1 bis 8 mol, vorzugsweise 2 bis 5 mol, pro mol Thioharnstoff betragen. Die Konzentration der Reaktionslösung bezüglich Thioharnstoff sollte 0,2 bis 6 mol/l, vorteilhaft 0,5 bis 4 mol/l, betragen. Das Molverhältnis
25 von Thioharnstoff zu Alkaliformylessigester sollte etwa 1 zu 1 sein.

Im Alkaliformylessigester kann Me ein Alkalimetall, sehr bevorzugt Natrium oder weniger bevorzugt Kalium, und
30 Alkyl ein bevorzugt gesättigter Alkylrest von 1 bis 8 C-Atomen, sehr bevorzugt Methyl oder Ethyl sein.

Als Reaktionsprodukt fällt das Alkalisalz des 4-Hydroxy-2-mercaptopyrimidins an, das gut wasserlöslich ist.
35 Dieses wird direkt unter Kühlung bei etwa 20 bis 30°C

1 mit Chloressigsäure wie oben bereits beschrieben umge-
setzt. Eine weitere Alkalizugabe oder Wasserzugabe
ist nicht notwendig. Das Molverhältnis von Chloressig-
säure zu eingesetztem Thioharnstoff sollte 2 zu 1 bis 0,5
5 zu 1, vorteilhaft 1,5 zu 1 bis 0,75 zu 1 sein bzw. 3
bis 1 Mol, vorzugsweise 1,5 bis 1 Mol je Mol 4-Hydroxy-
2-mercaptopyrimidin-Alkalisalz.

2-Carboxymethylthio-4-hydroxypyrimidin entsteht als Salz,
aus dessen Lösung durch Ansäuern mit Mineralsäuren wie
10 Schwefelsäure oder Salzsäure oder mit Chloressigsäure
und Einstellung auf einen pH-Wert von ≤ 7 , gegebenen-
falls unter pH 3, die freie Verbindung ausgefällt wird.

2-Carboxymethylthio-4-hydroxypyrimidin wird in Gegenwart
15 von Wasser, beispielsweise als Fällung im Fällwasser
oder gegebenenfalls noch feucht, weiter zu Uracil um-
gesetzt.

Es ist auch möglich den Stoff nach Ausfällung rein zu
isolieren und zu trocknen .

20 Uracil wird dadurch erhalten, daß die Lösung des Alkali-
salzes von 2-Carboxymethylthio-4-hydroxypyrimidin mit
Säuren, besonders Mineralsäure wie Schwefelsäure oder
Salzsäure oder mit Chloressigsäure auf einen pH-Wert von
25 $\ll 7$, vorzugsweise < 3 , eingestellt und anschließend auf
50 bis 200°C, vorteilhaft auf 100°C erhitzt wird. Bevor-
zugt werden 1 bis 30, sehr bevorzugt 1 bis 10 Äquivalente
Säure verwendet.

Die Reaktionsdauer beträgt 1 bis höchstens 5 Stunden.
30 Das Uracil fällt als wasserunlösliches Produkt an, das
abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird.
Durch Extraktion der Mutterlauge kann die gebildete
Mercaptoessigsäure erhalten werden.

1 Beispiel 1

12,0 g (0,3 mol) Natriumhydroxid werden in 80 ml Wasser vorgelegt, 15,2 g (0,2 mol) Thioharnstoff und portions-
5 weise 32,5 g (0,2 mol) Natriumformylelessigsäureethyl-
ester (Gehalt 85 %) werden bei 20°C zudosiert. Es wird
2 Stunden bei 20 bis 25°C gerührt. Anschließend wird
unter Kühlung bei 20°C 18,9 g (0,2 mol) Chloressigsäure,
gelöst in 30 ml Wasser, zudosiert und die Mischung 1
10 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit
10 prozentiger Schwefelsäure bis zum pH-Wert 2 angesäu-
ert, der ausfallende Feststoff abfiltriert, mit Wasser
gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute:
15 31,5 g (84,7 % d.Th.) 2-Carboxymethylthio-4-hydroxy-
pyrimidin.
Schm.: 165-168°C.

Beispiel 2

20 30 g (0,75 mol) Natriumhydroxid werden in 200 ml Wasser
vorgelegt, 380 g (0,5 mol) Thioharnstoff und portions-
weise 81,3 g (0,5 mol) Natriumformylelessigsäureethyl-
ester (Gehalt 85 %) werden bei 20°C zudosiert. Es wird
2 Stunden bei 20 bis 25°C gerührt. Anschließend wird
25 unter Kühlung bei 20°C 47,3 g (0,5 mol) Chloressigsäure
in 75 ml Wasser zudosiert in die Mischung 1 Stunde
zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit konzen-
trierter Salzsäure bis zum pH-Wert 2 angesäuert und
3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der Feststoff wird ab-
30 filtriert, mit Wasser gewaschen und bei 120°C im Vakuum
getrocknet.
Ausbeute 47,7 g (85,2 % d.Th.) 2,4-Dihydroxy-pyrimidin
(Uracil).
Schm.: 338-340°C.

35 Dr.La/Ra

Troisdorf, den 22. Juli 1981

OZ: 81040 (4041) Dr.La/Ce

1 Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2,4-Dihydroxy-pyrimidin (Uracil)

5



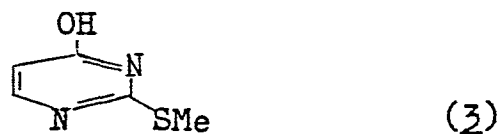
dadurch gekennzeichnet, daß ein Alkaliformyllessig-
säureester der Formel

10



worin Me ein Alkalimetall, bevorzugt Natrium oder
Kalium und R einen Alkylrest, bevorzugt einen Methyl-
oder Ethylrest bedeuten, mit Thioharnstoff zum Alkali-
salz des 2-Mercapto-4-hydroxypyrimidins der Formel

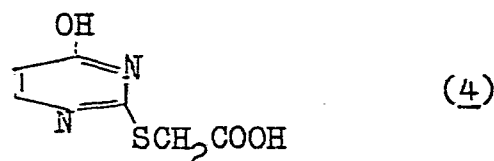
15



20

wobei Me dieselbe Bedeutung wie in der Formel (2) hat,
umgesetzt wird, und direkt nach seiner Herstellung
mit Chloressigsäure zu 2-Carboxymethylthio-4-hydroxy-
pyrimidin der Formel

25



30

bzw. dem Alkalisalz umgesetzt wird, und dieses direkt
nach seiner Herstellung in Gegenwart von Wasser bei
einem pH-Wert von ≤ 7 zu Uracil weiter umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß die Reaktion in einem polaren, wasserhaltigen Lö-
sungsmittel, vorteilhaft in Wasser erfolgt.

35

- 1 3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bildung von 2-Carboxymethylthio-4-hydroxypyrimidin 1 bis 8 Äquivalente der Base verwendet werden.
- 5 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß 1 bis 3, vorzugsweise 1 bis 5 mol Chloressigsäure je Mol 4-Hydroxy-2-mercaptopyrimidin-Alkalisalz verwendet werden.
- 10 5. Verfahren nach den Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionstemperatur 20 bis 180°C beträgt.
- 15 6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß 2-Carboxymethylthiohydroxypyrimidin bzw. sein Alkalisalz nach Überführung in die freie Verbindung bei einem pH-Wert von ≤ 7 zu Uracil umgesetzt wird.
- 20 7. Verfahren nach Anspruch 6. dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung zu Uracil vorzugsweise in Gegenwart von Säuren, vorteilhaft von Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder von Chloressigsäure erfolgt.
- 25 8. Verfahren nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß 1 bis 30, vorzugsweise 1 bis 10 Äquivalente Säure verwendet werden.
- 30 9. Verfahren nach den Ansprüchen 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionstemperatur 50 bis 200°C beträgt.
- 35 10. Verfahren zur Herstellung von 2-Carboxymethylthio-4-hydroxypyrimidin gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet

- 1 net, daß das Alkalisalz des 2-Carboxymethylthio-4-hydroxypyrimidins durch Ansäuern auf einen pH-Wert ≤ 7 in die freie Verbindung überführt wird.
- 5 11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß 2-Carboxymethylthio-4-hydroxypyrimidin nach Ausfällung isoliert und gegebenenfalls getrocknet wird.

10

15

20

25

30

35 Dr.La/Ra



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0071018

Nummer der Anmeldung

EP 82 10 5566.2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D,A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Band 48, 1926, Easton D. DAVIDSON et al. "The Preparation of Uracil from Urea" Seiten 2379 bis 2383 ---		C 07 D 239/55
A	Chemical Abstracts Band 85, Nr. 5, 2. August 1976, Columbus, Ohio, USA I. BASNAK et al. "Nucleic acid components and their analogs. Part CLXXIX. The synthesis of 5-cyclopropyluracil" Seite 394, Spalte 1, abstract Nr. 32945h & Collect. Czech. Chem. Commun Band 41, Nr. 1, 1976 Seiten 311 bis 316 ---		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.) C 07 D 239/00
A	BEILSTEINS HANDBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE 4. Auflage, Band 24, 1. Ergänzungswerk 1936, VERLAG VON JULIUS SPRINGER Seite 312 ---		KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument
D,A	<u>US - A - 3 718 649</u> (G.T. DYER) ----		&: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
<input checked="" type="checkbox"/> Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Berlin	08-10-1982	PHILLIPS	